

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 196 08 229 A 1

⑯ Int. Cl. 6:

A 61 K 38/07

A 61 K 38/06

⑯ Aktenzeichen: 196 08 229.3  
⑯ Anmeldetag: 4. 3. 96  
⑯ Offenlegungstag: 11. 9. 97

DE 196 08 229 A 1

⑯ Anmelder:

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co, 76227 Karlsruhe,  
DE; Gedeon Richter Ltd., Budapest, HU

⑯ Vertreter:

Dr. Volker Vossius, Patentanwalt, Corinna Vossius,  
Rechtsanwältin, Tilman Vossius, Rechtsanwalt,  
81679 München

⑯ Erfinder:

Dénes, László, Dr., Budapest, HU; Hajós, György,  
Dr., Budapest, HU; Nyéki, Olga, Dr., Budapest, HU;  
Schön, István, Dr., Budapest, HU; Bolla, Kálmán,  
Dr., Schaffhausen, CH; Koch, Egon, Dr., 76227  
Karlsruhe, DE; Oschmann, Rainer, Dr., 76227  
Karlsruhe, DE; Stumpf, Heinz, Dr., 76227 Karlsruhe,  
DE

⑯ Enterale, nasale und pulmonale Verwendung von Thymotrinan und/oder Thymocartin

⑯ Beschrieben sind pharmazeutische Zubereitungen von  
Thymocartin und Thymotrinan zur oralen, nasalen oder  
pulmonalen Applikation zur Infektionsprophylaxe, Immunab-  
wehrsteigerung, als Analgetikum und Antiphlogistikum.

DE 196 08 229 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESRECHTSBLATT 07.07.2002 S. 77

7/23

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die enterale (orale), nasale und pulmonale Verwendung der immunmodulierenden (immunologisch wirksamen) Peptide Arg-Lys-Asp (im folgenden Thymotrinan) und/oder Arg-Lys-Asp-Val (im folgenden Thymocartin) sowie ferner die diese Peptide als Wirkstoff enthaltenden, zur oralen Applikation geeigneten oder als Spray in Nase und Lunge einbringbaren Arzneimittelpräparate.

Die immunmodulierende Wirkung von Thymotrinan und Thymocartin wurde zum ersten Mal in der ungarischen Patentschrift Nr. 185 263 (identisch mit EP 67 425) beschrieben. Später erschienen zahlreiche Publikationen über Tierversuche, die die therapeutische Wirkung der Peptide ausführlich belegen. Von diesen seien erwähnt: der Artikel in J.Immunopharmacol 7, 67-78 (1985), in dem die thymusersetzende Wirkung der Peptide beschrieben ist, der Artikel in Int.J.Immunopharmacol 8, 167-177 (1986), in dem durch an Ratten vorgenommene Versuche belegt ist, daß die Peptide die Produktion der Antikörper stimulieren. Die Ergebnisse der weitgespannten, multizentrischen klinischen Untersuchungen beweisen eindeutig, daß die Behandlung von an Polytraumen oder Schenkelhalsbruch leidenden Patienten mit Thymocartin die Ausbildung von Infektionen zurückdrängt, eine Verminderung der erforderlichen Antibiotikummenge ermöglicht und den Krankenhausaufenthalt verkürzt [Bolla et al., 3rd Int.Congress Immune Consequence of Trauma, Shock and Sepsis - Mechanism and Therapeutic Approaches, 2-5. März 1994, Vortragsauszug: Intensive Care Medicine, 20. Suppl. 1, 1-174 (1994) Biennials Conference on Chemotherapy of Infectious Diseases and Malignancies, 20-22 März, 1994 Salzburg, Vortragsauszug: Mozes et al 2nd Conference on Novel Therapeutic Targets for Circulatory Shock, 23-24. Juni 1994 London, Vortragsauszug].

Diese genannten Effekte wurden nach parenteraler Applikation erzielt. Anzustreben ist jedoch für Indikationen, die mit diesen Effekten verbunden sind, auch alternative Applikationswege zu nutzen. Üblichen Applikationsarten wie oraler Gabe stehen jedoch u. a. die typischen Eigenschaften von Peptiden wie Zersetzung im Gastrointestinaltrakt, rasche Metabolisierung, geringe Schleimhautpenetration entgegen.

Die Anwendung der Diagnostika und Arzneimittel mit Peptid- und Eiweißcharakter wird sehr stark durch die Tatsache eingeschränkt, daß diese Mittel aus den beschriebenen Gründen bei oraler Verabreichung ihre Wirkung entweder überhaupt nicht oder nur in sehr hohen Dosen ausüben [V.H.Lee: Peptides, a target for new drug development (Redaktion: S.R.Bloom und G.Burnstock), IBC Techn.Service Ltd. London 1991, 120]. Zum Beispiel beträgt die biologische Nutzung des Wirkstoffes der oral zu verabreichenden antidiuretisch wirksamen Desmopressin-Tablette in den an Diabetes insipidus leidenden Kranken nur 1% (Scrip. 23. Juni 1993 Nr.1831 29).

Von den Diagnostika seien das Pentagastrin (N-tert-Butyloxycarbonyl- $\beta$ -alanyl-tryptophylmethionyl-asparaginyl-phenylalanyl-amid), das Saralazin (N-Methyl-glycyl-arginyl-valyl-tyrosylvalyl-histidyl-prolyl-alanin) und das Thyroliberin (Pyroglutamyl-histidyl-prolin-amid), von den Arzneimitteln das Insulin, zahlreiche Gonadorelin-Analoge, das Adrenokortikotropin, Oxytocin usw. erwähnt. Diese Substanzen werden dem Organismus ohne Ausnahme als Injektion oder Infusion zugeführt. Unter den eiweißartigen Stoffen sind die im Magen-Darm-Trakt wirksamen Enzyme als Ausnahme zu betrachten. Die ihre Wirkung im Magen entfaltenden Pepsinpräparate und die als Dragee mit im Darm löslichem Überzug verabreichten, Trypsin und Chymotrypsin enthaltenden Bauchspeicheldrüsenextrakte wirken auch bei oraler Verabreichung.

In der Patentliteratur gibt es zwar zahlreiche Hinweise auf die orale Anwendbarkeit von immunologisch wirksamen Peptiden (zum Beispiel WO 88/04177, GB-A-2 207 922, DE-A1-37 12 050 DE-A1-37 12 090, EP-A2-335 726, EP-A1-18 182), jedoch sind die therapeutischen Wirkungen nicht durch geeignete in vivo Studien gestützt.

In WO 88/04177 zum Beispiel wird nur allgemein erwähnt, daß eine entsprechende Menge des in den Schutzumfang fallenden Pentapeptids Pentapeptid wahrscheinlich auch bei oraler Verabreichung zur Behandlung der jeweiligen allergischen Erkrankung geeignet ist, jedoch ist weder eine Dosis angegeben noch ein Anwendungsbeispiel für diesen Fall vorhanden.

In GB-A-2 228 937 ist angeführt, daß einige Oligopeptide bei oraler Verabreichung nicht toxisch sind. Von dem Tripeptid Ser-Asp-Lys wird behauptet, daß es -- in 10 mg-Tabletten oder als Gelatinekapsel per os verabreicht -- ohne wesentliche Zersetzung an den Ort der Wirkung gelangt. Dies betreffend sind keine detaillierten experimentellen Daten angegeben.

In GB-A-2 207 922 ist die Stabilität des Tripeptids Arg-Gly-Asp in simulierter Magenflüssigkeit beschrieben; der Versuch ist laut dem Arzneimittelbuch USP XXI ausgeführt. Auf Grund dieses Versuches wird angenommen, daß die Verbindung auch bei oraler Verabreichung ihre immunstimulierende Wirkung ausübt.

Die Beschreibungen DE-A1-37 12 050 und DE-A1-37 12 090 betreffen die Wirkung der Tripeptide Arg-Ala-Arg beziehungsweise Arg-Lys-Glu in verschiedenen Systemen ohne genaue Beschreibung der Untersuchungen.

EP-A2-335 726 beschreibt die Wirkung der Thymopentin-Behandlung auf die peripheren Blutzellen von HIV-Infizierten. In EP 18 182 wird die immunmodulierende Wirkung von zahlreichen Thymopentin-Analogen an Hand eines in vitro Testes beschrieben. Obwohl in beiden der genannten Patentschriften in den Ausführungsbeispielen und bei der Beschreibung der Experimente die orale Verabreichung nicht erwähnt wird, erscheint in den Ansprüchen auch die orale Verabreichung. Es sei erwähnt, daß das Thymopentin bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt in oraler verabreicherbarer Form nicht auf dem Markt erschienen ist, und daß gemäß EP-A2-235 904 bei der Behandlung Allergiekranker die intravenöse Darreichung des Wirkstoffes wirksamer ist als die subcutane Anwendung. Es ist auch keine wissenschaftliche Veröffentlichung bekannt geworden die die orale Verabreichung von Thymopentin betrifft.

Den aufgeführten Patentschriften ist gemeinsam, daß sie keine genauen experimentellen Daten enthalten und nur die Anwendung der Wirkstoffe in sehr hohen Dosen beschreiben. Ferner ist für die erwähnten Patentschriften und Publikationen kennzeichnend, daß in ihnen immer nur über die günstige Veränderung der immunolo-

gischen Parameter einzelner Zellgruppen berichtet wird, jedoch kein einziges Experiment eine positive pharmakologische Wirkung der Wirkstoffe belegt. Letztere Tatsache muß deshalb betont werden, weil im Laufe der erwähnten, in erster Linie auf die klinische Erprobung der immunologisch wirksamen Stoffe gerichteten Versuche, in deren Verlauf die Wirkstoffe subcutan, intramuskulär, intravenös usw. verabreicht wurden, in zahlreichen Fällen über eine positive Veränderung von für wesentlich gehaltenen Parametern (Änderung der Struktur der Zelloberfläche, Wiederherstellung des normalen Wertes eines vorher krankhaften Zellenverhältnisses) berichtet wurde, der Zustand der Kranken sich aber nicht in positiver Richtung änderte, sondern fallweise sogar noch verschlechterte. So wird zum Beispiel in einem Fachartikel (New Eng.J.Med. 309, 493–494 (1983)) darüber berichtet, daß bei an Histocytose X leidende Kindern durch Thymopentin das krankhafte Verhältnis von Helfer- und Suppressor-T-Zellen zwar verbessert werden kann, durch die Behandlung jedoch eine Verschlechterung des klinischen Zustandes der Krankheit eintritt. In J.Clin.Lab.Immun 8, 69–73 (1982) sowie in Lancet 19980(I), 91 ist der Fall eines an dem DiGeorge Syndrom leidenden, mit Thymopentin behandelten Kindes beschrieben. Obwohl zu Beginn der krankhaft geringe Anteil der aktivierten T-Zellen anstieg, zeigte der klinische Zustand des Kranken keinen Zusammenhang damit. Zwei weitere Fachartikel [Clin.Exp.Immunol. 67, 537–543 (1987); J.Lab.Clin.Med 113, 139–144 (1989)] berichten über die Behandlung von HIV-infizierten, an einer Erkrankung der Lymphknoten (Lymphadenopathie) leidenden Drogenabhängigen mit Thymopentin. Die Behandlung hatte zunächst positive Änderungen in den klinischen Parametern zur Folge, jedoch war kein Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Kranken. In ähnlicher Weise konnte kein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der immunologischen Tests in vitro und den klinischen Symptomen gefunden werden. Laut Surgery, Gynecol.Obstet. 164, 423–430 (1987) wurden an schweren Brandwunden leidende Kranke mit Thymopentin behandelt. Obwohl zwischen dem Zustand der behandelten und der nicht behandelten Kranken kein großer Unterschied bestand, hatte die Behandlung doch auf einige gemessene Laborparameter einen günstigen Einfluß.

In Kenntnis der in Tierversuchen nachgewiesenen günstigen Wirkung der Thymotrian- und Thymocartin-Injektionen sowie in Kenntnis der in den klinischen Versuchen erworbenen Erfahrungen schien es also, wie bereits erwähnt, zweckmäßig, für die Wirkstoffe eine Verabreichungsform zu finden, die eine regelmäßige Anwendung des Arzneimittels zu Hause ermöglicht. Für diesen Zweck sind andere Darreichungsformen besser geeignet als die Injektionen; insbesondere die festen Arzneimittelformen, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Pulver sowie flüssige Formulierungen wie die zur oralen, nasalen oder pulmonalen Anwendung vorgesehenen Lösungen oder Dispersionen. Die flüssigen Formulierungen können zum Beispiel oral als Syrup löffelweise oder in Form von Tropfen verabreicht werden, es kann sich jedoch auch um für die nasale oder pulmonale Anwendung vorgesehene sprühbare (Aerosol) Mittel handeln. Für viele dieser Zubereitungsformen sind besonders günstige Wirkstoffe das kristalline Thymotrian und das kristalline Thymocartin gemäß US 5 273 960, weil diese auch tabletterbar sind. Dadurch kann ggf. die Zersetzungsfähigkeit der Peptide die sich in erster Linie in Hydrolyse, in unterschiedlichen Ringschlußreaktionen [Bodanszky-Martinez in *The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology* (Red. Gross-Meierhofer), Academic Press, New York, 1983, 112–216] oder zum Beispiel im Falle des Thymocarmins zum Teil in konjugativer Degradation manifestiert [Peptides 1993 (eds. C.H.Schneider, A.N.Eberle), ESCOM, Leiden, 261–262 (1993) und J.Chem.Soc., Chem.Commun. 393–394 (1994)], umgangen werden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Thymotrian und Thymocartin auch oral und in versprühbarer Form als in die Nase oder in die Lunge einbringbare Arzneimittelpräparate angewendet werden können, wobei im Zuge dieser Anwendung beide Wirkstoffe ihre günstige therapeutische Wirksamkeit in der gleichen Dosis ausüben, die bei der bekannten parenteralen, zum Beispiel intravenösen, intramuskulären oder subcutanen Anwendung üblich ist. Zu betonen ist ferner, daß in den angegebenen Dosen auch echte therapeutische Effekte und nicht nur Einflüsse auf Laborparameter nachweisbar waren.

Zur Herstellung der erfundungsgemäßen festen Arzneimittelformulierungen, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Pulver können die zur Herstellung derartiger Formulierungen üblicherweise verwendeten Füll- und Streckmittel, Formulierungshilfen, Substanzen zum Einstellen des pH-Wertes, Stabilisierungs-, Duft-, Geschmacks-, Farb und sonstige Hilfsstoffe eingesetzt werden.

Ebenso können zur weiteren Optimierung oraler Darreichungsformen Stabilisatoren, freisetzungsverändende Hilfsstoffe auch resorptionsbeeinflussende Hilfsstoffe, wie Tenside, z. B. Polysorbate oder Polyoxyethylenfettsäureester; magensaftresistente Überzüge wie Polymethacrylate und Celluloseester; lipophile Öle, Fette, Wachse; bioabbaubare Substanzen, wie Polylactate, zugesetzt werden.

Die flüssigen Formulierungen werden unter Verwendung der zur Herstellung von für die orale, nasale oder pulmonale Verwendung vorgesehenen Arzneimittelpräparaten üblichen Lösungsmittel Lösungsmittelvermittler, Füll-, Streck-, Konservierungs- und Stabilisierungsstoffe, Substanzen zum Einstellen des pH-Wertes und osmotischen Druckes und der Oberflächenspannung. Duft- und Geschmacksstoffen und sonstigen Formulierungshilfsstoffen wie z. B. zur Penetrationsförderung oder Enzymhibition, in an sich bekannter Weise durch Lösen, Mischen, Sterilisieren und Abfüllen hergestellt. Die zur oralen Verabreichung vorgesehenen Formulierungen können gegebenenfalls in Fläschchen mit Tropfaufsatz gefüllt werden. Die für die in zerstäubter Form erfolgende nasale oder pulmonale Anwendung vorgesehenen Formulierungen werden zweckmäßig in Flüssigkeitsflaschen mit Zerstäubungspumpe oder in Behälter mit Treibmitteln gefüllt.

Die erfundungsgemäßen Präparate werden in zu parenteralen Formen äquivalenten Dosen verabreicht.

Von den erfundungsgemäßen Mitteln ist – in Abhängigkeit von dem Wirkstoffgehalt des Mittels – den zu behandelnden Personen so viel zu applizieren, daß die Tagesdosis an Wirkstoff, bezogen auf die Körpermasse des Patienten, zwischen 0,01 und 10 mg/kg liegt. Von diesen Dosisgrenzen kann der behandelnde Arzt abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes, der Reaktions- und Toleranzfähigkeit sowie der Art und Häufigkeit der Verabreichung nach oben oder nach unten abweichen.

Die Formulierungseinheiten enthalten sowohl im Falle oraler wie auch im Falle nasaler oder pulmonaler Anwendung zweckmäßig eine für 3–4 Tage Behandlung ausreichende Menge des Mittels. In begründeten

Fällen kann natürlich davon sowohl nach oben wie auch nach unten abgewichen werden.  
 Beispiele für erfundungsgemäße Mittel und Ergebnisse von Behandlungen sind im folgenden beschrieben. Die Erfundung ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt.

5

## Beispiel 1

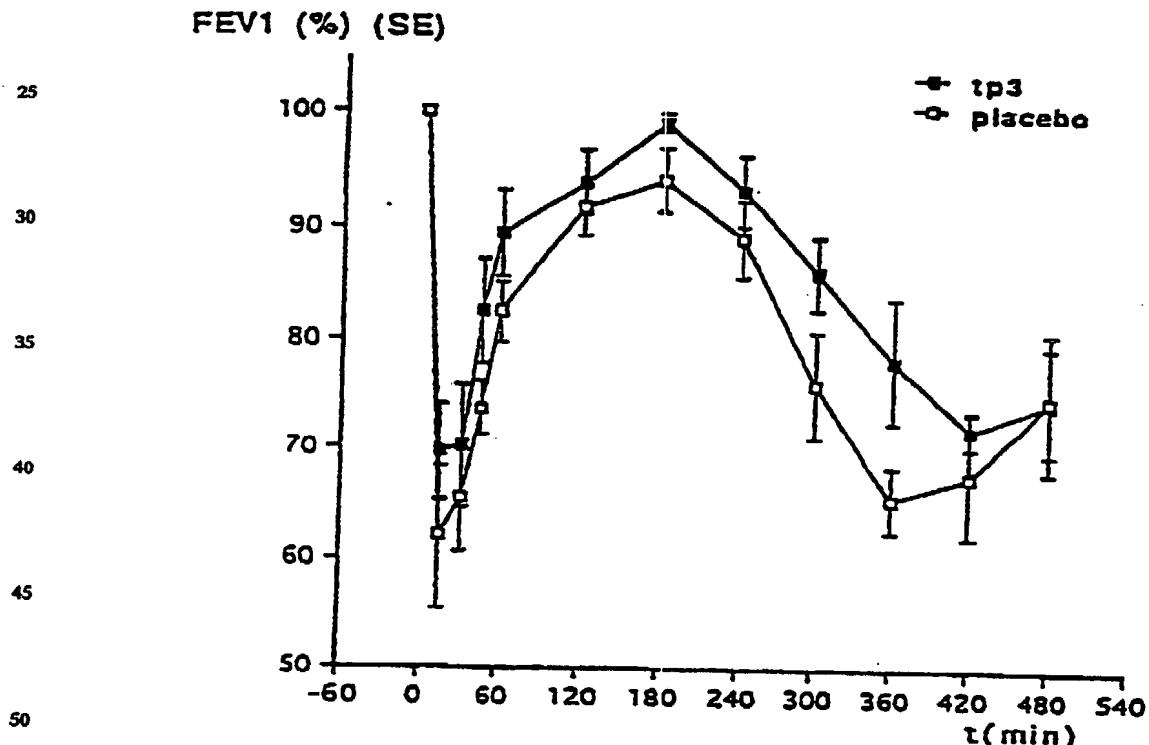
Nasale Applikation von Thymotrinan (TP-3) zur Verbesserung der Lungenfunktion nach Allergenexposition.  
 Zusammensetzung des Nasalsprays:

10		mg pro Einzeldosis
	Thymotrinan (TP-3)	12,50
	Benzalkoniumchlorid	0,01
	ger. Wasser	180,00

## 15 Ergebnisse (Abb. 1)

TP-3 zeigt nach nasaler Gabe insbesondere 5—6 Stunden nach der Allergenexposition deutliche Einflüsse auf Lungenfunktionswerte (FEV1), die von Placebo signifikant verschieden sind.

## 20 Abbildung 1



## Beispiel 2

55 Zubereitungen zur oralen Applikation von Thymotrinan (TP-3) und Thymocartin (TP-4). Nachweis entzündungshemmender Effekte von TP-3 und TP-4 nach oraler Gabe im Crotonölmodell bei der Ratte.

Es werden Dosierungen von 1 mg/kg Ratte entweder subcutan oder oral appliziert. Gemessen wird die Verringerung der Exsudatmenge im Vergleich zu Placebo. Dauer der Behandlung 10 Tage.

60 Abb. 2 zeigt, daß nach oraler Gabe von TP-3 und TP-4 ähnliche und signifikante Effekte erzielt werden, bei gleicher Dosierung wie nach s.c.-Gabe.

Abb. 3 zeigt Effekte nach s.c.-Gabe.

65

Abbildung 2

Antiexsudativer Effekt von p.o. appliziertem Thymocartin und Thymotrinan (Behandlungsdauer: 10 Tage/  
n = 10/ Gruppe)

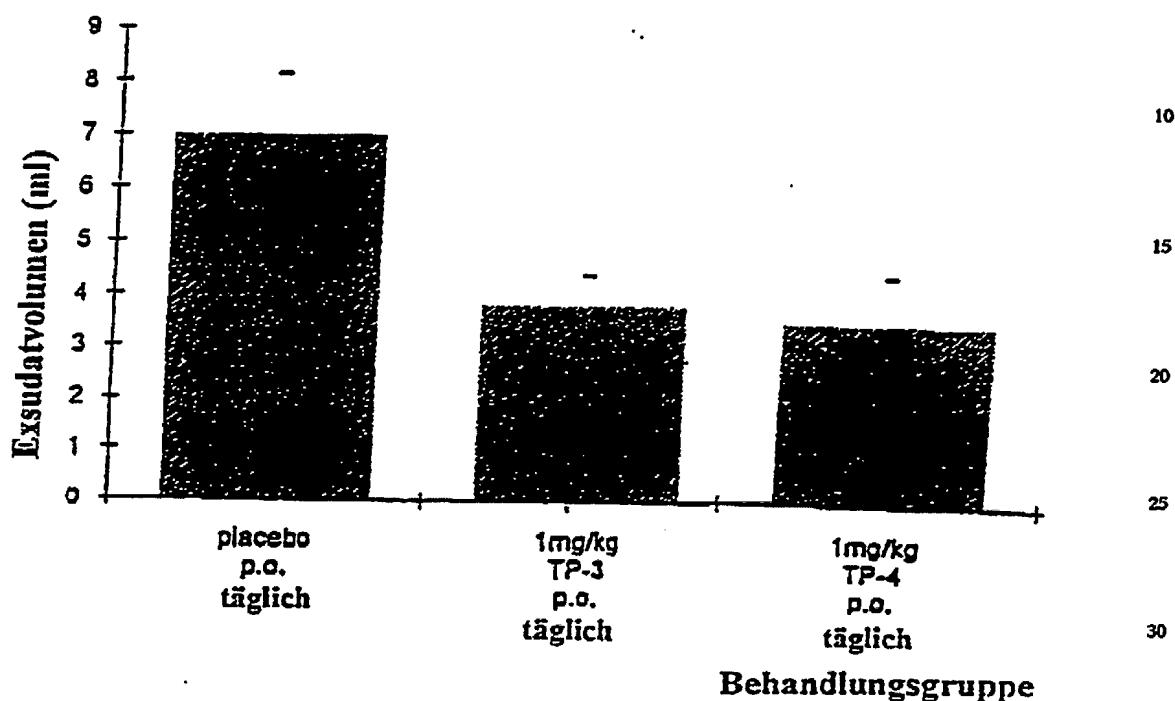
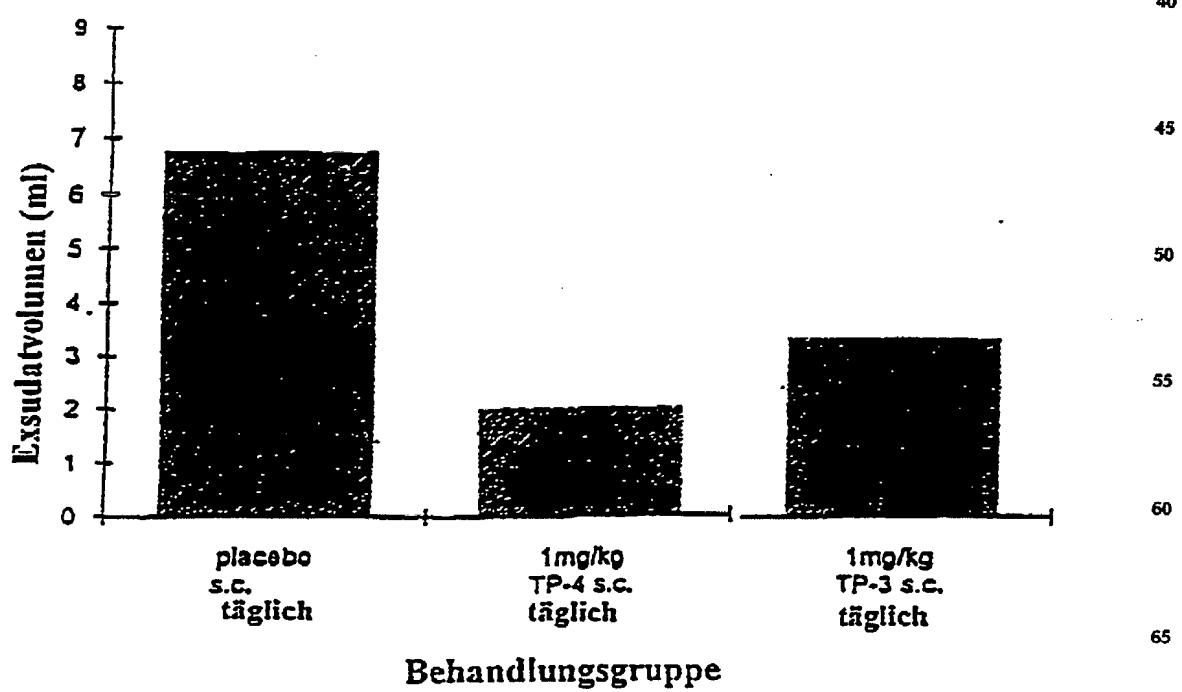


Abbildung 3

Antiexsudativer Effekt von s.c. appliziertem Thymocartin und Thymotrinan (Behandlungsdauer: 10 Tage/ n=10/  
Gruppe)



## Beispiel 3

Zubereitung zur oralen Applikation von Thymotrinan (TP-3) und Thymocartin (TP-4). Nachweis der immunologischen Effekte nach oraler Gabe von TP-3 und TP-4 am Beispiel der Transplantatabstoßung thymekтомизierter Mäuse.

TP-3 und TP-4 in Dosen von 1 mg oral werden verglichen mit TP-3 und TP-4 1 mg intraperitoneal.

Gemessen wird die Transplantatüberlebensrate nach bis zu 72 Tagen, wobei unbehandelte thymekтомизierte Tiere verzögerte Transplantatabstoßung und damit hohe Überlebensraten aufweisen, während nicht thymekтомизierte ebenso wie thymekтомизierte mit TP-behandelte Tiere deutlich kürzere Transplantatüberlebensraten zeigen.

Tabelle 1 zeigt, daß nach intraperitonealer bzw. oraler Gabe von TP-3 bzw. TP-4 vergleichbare Effekte erzielt werden.

Tabelle 1

Einfluß von Thymotrinan und Thymocartin an der prozentualen Reduktion der Medianwerte der Überlebenszeiten von Hauttransplantaten in thymekтомизierten Mäusen

## Medianwerte der Überlebenszeiten

## Behandlungsart\*

	intraperitoneal	peroral
Thymekтомierte Kontrollen		100 %
Gesunde Kontrollen (mit Thymus)	54 %	40 %
Thymocartin 1 mg/kg	53 %	45 %
Thymotrinan 1 mg/kg	52 %	52 %

\* Registriert in zwei voneinander unabhängigen Experimenten.

## Beispiel 4

Galenische Zubereitung zur oralen Applikation von Thymotrinan (TP-3) und Thymocartin (TP-4).

## a) Kapselpräparate:

- 1. TP-3 50,0 mg
- Mannit 50,0 mg
- 2. TP-4 50,0 mg
- Mannit 50,0 mg

jeweils abgefüllt in Hartgelatinekapseln.

b) Magensaftresistente Kapselpräparate: Kapseln von Beispiel 4a) werden mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Lack überzogen. Die Auflösung findet dann erst bei pH über 5,5 statt.

## Beispiel 5

Orale Applikation von Thymotrinan (TP-3) zum Nachweis einer verzögerten Hypersensibilitätsreaktion (Oxazolon-Test).

## Versuchsmethodik

1. Die Versuchstiere wurden an vier aufeinanderfolgenden Tagen mit oraler Gabe von TP-3 in 10 mg/kg 0,2% Agarsuspension behandelt. Tiere in der Kontrollgruppe erhielten nur 10 mg/kg 0,2% Agarsuspension.
2. Eine Stunde nach der letzten Behandlung wurde allen Mäusen 100 ml 3-%ige Oxazolonlösung auf die rasierte Bauchhaut aufgetropft.
3. Sieben Tage nach der Sensibilisierung mit Oxazolon erfolgt die Auflösung einer verzögerten Hypersensibilitätsreaktion durch Auftragen von 25 ml 0,5% Oxazolonlösung auf das rechte Ohr. Auf das linke Ohr wurden zur Kontrolle nur 25 ml Lösungsmittel aufgetragen.
4. Nach 24 Stunden wurden die Versuchstiere in Äthernarkose euthanasiert. Anschließend wurde mit einem Korkbohrer ein Gewebestück aus beiden Ohren ausgestanzt und das Gewicht bestimmt. Zur Beurteilung der Wirkung der Testsubstanzen wurde die Gewichtsdifferenz zwischen beiden Ohren der Tiere in der Kontrollgruppe mit denen in den verschiedenen Behandlungsgruppen verglichen.

## Ergebnisse

Die Ergebnisse von zwei Versuchen, bei denen TP-3 in einem Dosisbereich von 1—0,1 mg/kg p.c. geprüft wurden, sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt. Es wird deutlich, daß TP-3 eine deutliche Verringerung der Ödembildung bewirkte. Diese Wirkung ist vergleichbar mit derjenigen nach s.c.-Gabe (Tab. 2). 5

Tabelle 2

## Einfluß einer viertägigen oralen Behandlung mit TP-3 auf die Oxazolon-vermittelte verzögerte Hypersensibilitätsreaktion am Mausohr

10

Versuchsgruppe	Tierzahl	Gewichtsdifferenz in mg (rechtes-linkes Ohr)	Hemmung der Ödembildung %	
Kontrolle	7	8,11 ± 3,16 #	—	15
TP-3, 1 mg/kg s.c.	7	2,31 ± 0,51	- 70	
TP-3, 0,1 mg/kg s.c.	8	3,69 ± 0,40	- 51	
TP-3, 1 mg/kg p.o.	8	2,23 ± 1,74*	- 72,6	20
TP-3, 0,1 mg/kg p.o.	7	2,21 ± 1,87*	- 72,7	

# Mittelwert ± SD;

\* P &lt; 0,001

25

## Patentansprüche

1. Verwendung der immunmodulierenden Peptide Arg—Lys—Asp (Thymotrinan) und/oder Arg—Lys—Asp—Val (Thymocartin) zur Herstellung von enteral (oral), nasal oder pulmonal applizierbaren Arzneimittelpräparaten. 30
2. Verwendung nach Anspruch 1, zur Infektionsprophylaxe, Immunabwehrsteigerung, als Analgetikum oder Antiphlogistikum.
3. Verwendung nach Anspruch 1, zur Herstellung von enteral (oral), nasal oder pulmonal applizierbaren Arzneimittelpräparaten mit entzündungshemmender Wirkung und Antiasthmawirkung. 35
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1—3, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich galenische Hilfsstoffe wie Stabilisatoren, Konservierungsmittel, isotonisierende Zusätze, Füll- und Bindemittel, Filmbildner, Gerüstbildner sowie resorptionsfördernde Zusätze verwendet werden.
5. Enteral (oral), nasal oder pulmonal applizierbare Arzneimittelpräparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine pharmakologisch wirksame Dosis der immunmodulierenden Peptide Arg—Lys—Asp und/oder Arg—Lys—Asp—Val enthalten. 40
6. Arzneimittelpräparat nach Anspruch 5, zur Infektionsprophylaxe, Immunabwehrsteigerung, als Analgetikum oder Antiphlogistikum.
7. Arzneimittelpräparat nach Anspruch 5, mit entzündungshemmender und Antiasthmawirkung. 45
8. Arzneimittelpräparate nach einem der Ansprüche 5—7, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich galenische Hilfsstoffe wie Stabilisatoren, Konservierungsmittel, isotonisierende Zusätze, Füll- und Bindemittel, Filmbildner, Gerüstbildner sowie resorptionsfördernde Zusätze enthalten sind.

50

55

60

65

**- Leerseite -**